



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 13-004.943

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ CONJUGADOS DE
ANTICUERPOS MULTIFUNCIONALES”

Solicitante: COVX TECHNOLOGIES IRELAND LIMITED..

Nuestra Ref: P2013/000007

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No. 21201,
MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA No. 046 DE FECHA 19 DE NOVIEMBRE DE 2013.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante, me permito manifestar lo siguiente dentro del plazo de prorrogación previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A.

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 13 de marzo de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- la nueva Reivindicación 1 reclama una composición que comprende un anticuerpo multifuncional MAC, e incluye la estructura del grupo Z, lo que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 1, 2 y 51. Adicionalmente se introduce la expresión “éster activado”, soportado en el Capítulo Descriptivo, en la página 37, líneas 15-24; página 38, líneas 3 a 5; página 186, líneas 13-18;
- las nuevas Reivindicaciones 2-13 y 14-19 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 2-23 y 32-49 respectivamente;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- las nuevas Reivindicaciones 20-27 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 51-70;
- las nuevas Reivindicaciones 28-38 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 32, 34, 35, 57, 46 y 75-77.

2. a- El Opositor señala que la presente invención reclama un conjugado mediante fórmulas hipotéticas y teóricas que no se encuentran definidas técnicamente mediante su estructura química o biológica, sino por características funcionales, que no permiten reproducir lo reclamado en la invención ni compararlo con el estado de la técnica de forma precisa. El Opositor menciona que no existen referencias de las secuencias, donde según la numeración de kabat se deba incluir K¹⁸⁸, por lo que dicha definición es imprecisa y altamente variable. De la misma forma, el fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL) puede ser seleccionado dentro de cualquier fragmento, secuencia o péptido, ya que solo se señala el origen del péptido. Asimismo, el engarce o ligador de fórmula X-Y-Z no se encuentra definido técnicamente, sino que caracteriza el conjugado mediante partes funcionales que no permiten definir el alcance de la invención.

Adicionalmente, el Opositor señala que aunque las reivindicaciones dependientes hacen referencia a secuencias específicas, dichas secuencias varían en estructura, longitud y actividad, por lo que la presente invención no se trata de un único concepto inventivo, sino de varios conjugados independientes, que no pueden ser reconocidos como una única invención, tal y como se puede ver en la Reivindicación 21.

El Opositor señala que las Reivindicaciones 32-50 carecen de claridad y concisión, ya que los intervalos y porcentajes aproximados no proporcionan una definición adecuada de la composición. La Reivindicación 51 reclama un proceso que incluye términos imprecisos.

Finalmente, el Opositor señala que las Reivindicaciones 78-80 reclaman materia no patentable.

b- i) En primer lugar me permito llamar respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la nueva Reivindicación 1, en la cual se incluyó la estructura del enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z.

De la misma forma, las Reivindicaciones 4 y 5 incluyen las secuencias de la región CLk del anticuerpo del MAC comprendido en la composición de la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, la composición de la presente invención se encuentra caracterizada de forma estructural de forma tal que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda comprender el alcance de la invención reivindicada.

ii) Con respecto a los intervalos y porcentajes aproximados de las Reivindicaciones 32-50 me permito señalar que dichos rangos se encuentran perfectamente definidos por un límite superior y un límite inferior de tal forma que son claros y concisos.

En este sentido, no puede olvidarse que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención, y en el presente caso, los rangos de conjugación corresponden a intervalos definidos que buscan una protección específica.

iii) En lo referente a la nueva Reivindicación 20 (Reivindicación original 51), esta fue modificada incluyendo los pasos de unión para formar el conjugado de anticuerpo multifuncional (MAC). De esta forma considero superada la objeción del Opositor.

iv) Considero superada la objeción de Opositor con respecto a las Reivindicaciones 78-80, ya que éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3- a- El Opositor señala que las patentes WO2008/056346 (D1) y WO2009/136352 (D2) y el artículo "Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor in adult patients with advanced solid tumors"¹ (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Opositor argumenta que D1 divulga un anticuerpo (Ang2-h38c2) que comprende la secuencia SEQ ID NO: 27 unida por K¹¹ a una región enlazador que comprende un anillo de azetidinona enlazada de forma covalente con K⁹³ (Lys^{H93} Kabat) de la cadena pesada del anticuerpo. Dicho conjugado puede prevenir la unión de Ang2 a Tie2 y reduce el crecimiento de adenocarcinoma de colon en un modelo de ratón (Ejemplo 28). El Opositor señala que las mismas características se encuentran contempladas en la presente invención.

¹ R. S. Herbst et al., "Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of AMG 386, a Selective Angiopoietin Inhibitor, in Adult Patients With Advanced Solid Tumors," *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 21 (July 20, 2009): 3557-65, doi:10.1200/JCO.2008.19.6683.

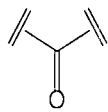
Con relación a D2, el Opositor menciona que este documento divulga conjugados que comprenden proteínas de secuencia SEQ ID NO: 27 enlazada por K¹¹ a una región enlazante, la cual se enlaza a VEGF y K⁹³ de acuerdo con la numeración de kabat en la cadena pesada del anticuerpo. Por ejemplo, los compuestos 6053 puede unirse a Ang2 y a VEGF inhibiendo el crecimiento de tumores, además, el residuo enlazante de Ang2 puede ser K, como en la presente invención.

Con respecto a D3, el Opositor señala que dicho documento describe conjugados de anticuerpos multifuncionales MAC tales como las proteínas de fusión péptido-Fc, como agentes terapéuticos promisorios y teniendo como prototipos de dichos anticuerpos los que se unen a Tie2 previniendo la interacción de angiopoyetina 1 y angiopoyetina 2, mostrando eficacia en estudios de tumor. De esta forma, D3 enseña que éste tipo de anticuerpos son una solución para superar problemas de farmacocinética y farmacodinamia en péptidos.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_K) que comprende K¹⁸⁸ y H¹⁸⁹ de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



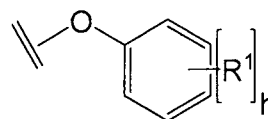
fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ε-amino de la cadena lateral de K¹⁸⁸ (de acuerdo con la numeración de Kabat),

Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y

X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde el MAC es preparado por la unión covalente del Resto Efector a un enlazador que



termina en un éster activado con un grupo saliente Z* de la fórmula:

en

donde R¹ es H, y h= 3, 4 o 5,

y hacer reaccionar el complejo Resto Efecto-Enlazador-Z* con el anticuerpo.

ii) Ahora bien, en cuanto al arte previo citado, me permito señalar que D1 divulga un agente antiangiogénico que comprende un péptido que tiene una secuencia sustancialmente homóloga a:

$R^1-Q^1 X^2 Y^3 Q^4 X^5 L^6 D^7 X^8 X^9 D^{10} X^{11} X^{12} X^{13} X^{14} X^{15} X^{16} F^{17} X^{18} X^{19} Q^{20} Q^{21} G^{22}-R^2$
en donde uno de $Q^1 X^8 X^9 X^{11} X^{12} X^{15} X^{16} X^{18} X^{19}$ o G^{22} es un residuo enlazador que comprende una cadena lateral nucleófila covalentemente enlazable al sitio de combinación del anticuerpo directamente o a través de un enlazador intermedio. Dicho residuo enlazador se selecciona del grupo que comprende K, R, Y, C, T, S, L. De otra parte, el enlazador intermedio comprende un grupo de fórmula X-Y-Z, en donde X es una cadena conectora biológicamente compatible que incluye cualquier átomo seleccionado del grupo compuesto por C, H, N, O, P, S, F, Cl, Br y I y puede comprender un polímero o copolímero de bloque; Y es un grupo de reconocimiento que esta opcionalmente presente que comprende al menos un anillo; y Z es un grupo reactivo capaz de formar un enlace covalente con un aminoácido en el sitio de combinación de un anticuerpo. Adicionalmente, D1 describe anticuerpos que comprenden un residuo de lisina en la posición kabat 188, conjugación que no se encuentra contemplada en los conjugados de la presente invención.

Por otro lado, D2 divulga un compuesto de fórmula $R^1-[VEGF-péptido]-R^2$ en donde [VEGF-péptido] es un péptido que tiene la siguiente secuencia:

$X^1-X^2-P^3-N^4-C^5-X^6-X^7-X^8-V^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-W^{13}-X^{14}-C^{15}-F^{16}-E^{17}-R^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}$
, donde uno de algunos de los péptidos están sustituidos con un enlazador, dicho enlazador comprende la fórmula - [Conector]-XYZ, y Z es enlazado con un anticuerpo. Adicionalmente, D2 describe un gran número de anticuerpos que pueden ser usados, como anticuerpo catalítico aldolasa humanizado h38c2 IgG1 o Fab h38c2 con dominios constantes humanos C κ y C γ , así como dominios variables.

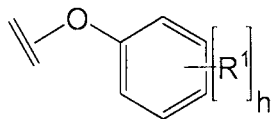
Con relación a D3, dicho documento se refiere a la seguridad y la eficacia de una proteína de fusión péptido-Fc, pero no se divulgan las características estructurales de dicha proteína de fusión y mucho menos un método para obtener dicha proteína.

De acuerdo con lo anterior, D1-D3 no divulgan una composición que comprenda un MAC preparado específicamente por una unión covalente del resto efector de la presente invención a

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

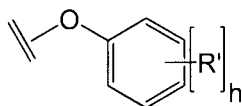
un enlazador que termina en un éster activado con un grupo saliente Z^* de la fórmula:



en donde R^1 es F, y $h = 3, 4$ o 5 , y hacer reaccionar el complejo Resto Efecto-Enlazador- Z^* con el anticuerpo.

Adicionalmente, ninguno de los documentos del arte previo describe un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explote un sitio nativo sobre anticuerpos de cadena kappa que tiene **una reactividad más pronunciada con una cierta clase de ésteres activos**, tal y como se reclama en la presente invención. De hecho, la presente invención se encuentra dirigida a un método para preparar anticuerpos conjugados multifuncionales (MACs), que presentan ventajas técnicas sobre los anticuerpos descritos por el arte previo.

Además, nada en D1-D3 divulga ni mucho menos sugiere un método para la conjugación de K_{188} de anticuerpos de cadena ligera de Kappa en donde Z tiene la fórmula



y mucho menos que incluye grupos tri-, tetra- o penta-fluorofenil. De hecho, ninguna de las enseñanzas de D1-D3 sugiere, ya sea el uso de tri-, grupos fenilo Tetra- o penta-fluoro en métodos de conjugación de anticuerpo, ni el concepto de la conjugación direccional a K^{188} . De esta forma, ninguno de los documentos D1-D3 concibe el problema, ni enseña las técnicas utilizadas para resolver el problema, por lo que la presente invención no resulta obvia a la luz de dichos documentos.

En particular y como se describe en el Capítulo Descriptivo, los anticuerpos de la presente invención describen por primera vez un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explota un sitio nativo en anticuerpos de cadena kappa que tiene una reactividad más pronunciada con una cierta clase de ésteres activos y que tiene ventajas como la minimización de las interferencias con Fc, ya que resulta útil controlar el número de péptidos conjugados por anticuerpo, y al hacerlo, dirigir la conjugación para minimizar la interferencia de sitio de combinación o Fc y dominios de unión activos (ver página 16, líneas 15-20). Adicionalmente, la conjugación preferente del Resto Efecto con el domino CL_k , simplifica la creación de isotipos de MAC, permitiendo cambios de isotipo de los dominios CH del anticuerpo sin afectar los sitios de conjugación del Resto Efecto con el anticuerpo (ver páginas 4, líneas 22 y página 5, líneas 1-

2). A la luz de lo anterior, es claro que a partir de las enseñanzas del arte previo, la persona medianamente versada en la materia habría estado inclinada a producir anticuerpos estructuralmente diferentes.

iii) Finalmente me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 30 de la presente invención, el cual muestra los efectos inesperados de los conjugados de la presente invención, debido a la presencia de los grupos Z* que comprenden ésteres de poli-halo fenilo, como PFP, los cuales tienen una mayor propensión para la derivatización de la cadena ligera (77 % global para la cadena ligera, sólo el 6 % de la cadena pesada), en comparación cuando los grupos Z* corresponden a H- hidroxisuccinimida (NHS) (31 % en total para la cadena ligera, pero 34 % en total para la cadena pesada). La conjugación preferencial del resto efector a la región constante kappa de la cadena ligera proporciona un número de ventajas importantes de la presente invención.

En primer lugar, se reduce la probabilidad de que exista una conjugación en regiones indeseables de la molécula, tales como las regiones variables o la región Fc, y de esta manera se evita interferir con el reconocimiento del antígeno, la función efectora y la vida media. En segundo lugar, la presente invención simplifica la creación de isotipos de MAC, al permitir interruptores isotípicos de los dominios constantes de la cadena pesada del anticuerpo, sin afectar a los sitios de conjugación del resto efector al anticuerpo. En tercer lugar, las composiciones o muestras se pueden generar con un número definido de MACs relativo a un número definido de restos efectores, lo que puede ser útil cuando se equilibran reactividades relativas y ventanas terapéuticas.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo². De acuerdo a estos lineamientos, y adicional al hecho que los anticuerpos de la presente invención no pueden ser derivados de manera obvia a partir de D1-D3, la actividad específica sobre Ang2 y IGF1R, también impredecible, es un signo indiscutible del nivel inventivo de la presente invención.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

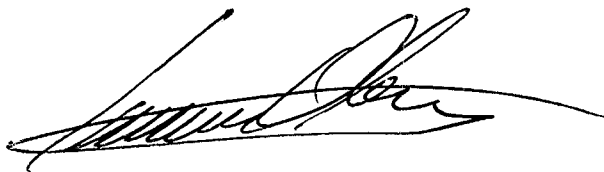
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de D1-D3 la persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar a las composiciones ni al método de la presente invención, con los MAC aquí descritos, en los que el resto efector puede ser direccionalmente conjugado por medio de un éster de halo-poli-fenol al residuo específico de Kabat K¹⁸⁸ del dominio constante de cadena ligera kappa humana del anticuerpo.

6. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias
- Recibo de pago por 21 reivindicaciones adicionales



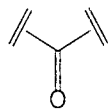
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_{κ}) que comprende K^{188} y H^{189} de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



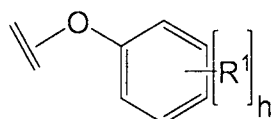
fórmula $\text{O}=\text{C}(\text{CH}_2)_n$, que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ϵ -amino de la cadena lateral de K^{188} (de acuerdo con la numeración de Kabat),

Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y

X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde el MAC es preparado por la unión covalente del Resto Efector a un enlazador que termina en un éster activado con un grupo saliente Z^* de la fórmula:



en donde R^1 es F, y $h=3, 4$ o 5 ,

y hacer reaccionar el complejo Resto Efector-Enlazador- Z^* con el anticuerpo.

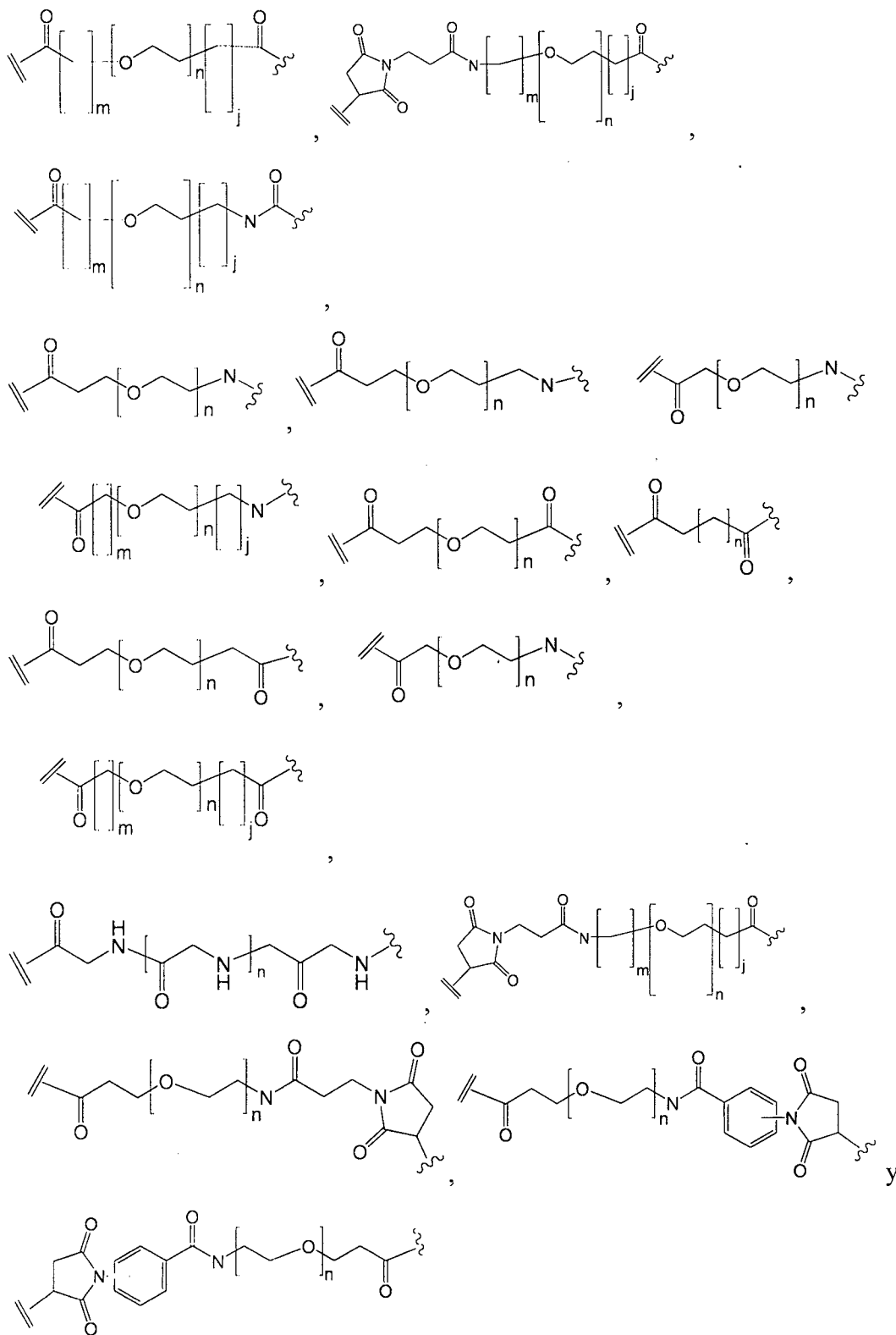
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende además H^{189} - CL_{κ} .

3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende además D^{151} - CL_{κ} .

10

4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la región CLK comprende al menos los restos 62-103 de la SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 45, SEC ID N°: 46 o SEC ID N°: 47.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la región CLK comprende al menos los restos 1-106 de la SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 45, SEC ID N°: 46 o SEC ID N°: 47.
6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el Resto Efecto está conjugado con el MAC solamente en K¹⁸⁸-CLK.
7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el Resto Efecto está conjugado con el MAC en K¹⁸⁸-CLK en al menos una cadena ligera, y al menos otra localización en el anticuerpo.
8. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el Resto Efecto está conjugado con CLK K¹⁸⁸ en ambas cadenas ligeras.
9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el Resto Efecto está conjugado con CLK K¹⁸⁸ en una cadena ligera solamente.
10. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el Resto Efecto es un agente terapéutico, proteína, péptido, ácido nucleico, aptámero, molécula pequeña, agonista proteico, antagonista proteico, regulador metabólico, hormona, toxina, factor de crecimiento o agente de diagnóstico, tal que cuando el al menos un Resto efecto es una proteína o péptido, el grupo X del enlazador se une covalentemente al extremo amino, extremo carboxilo o cadena lateral de un residuo de péptido que une en la proteína o péptido, y en el que dicho resto de unión a péptido se selecciona de entre el grupo que consiste en K, R, C, T, Y, S, Dap, Dab, K (SH), y homólogos de K y C.

11. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que Y, X-Y, Y-Z o X-Y-Z se seleccionan del grupo que consiste en:



en el que m, n y j son cada uno independientemente un intervalo cuyos límites inferiores se seleccionan del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, y cuyo límite superior se selecciona del grupo que consiste en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30, y en el que la longitud global del engarce no supera los 200 átomos.

12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en el que la longitud global del engarce no supera los 60 átomos.

13. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Rituximab, Cetuximab, Infliximab, Adalimumab, Natalizumab, Omalizumab, Ranibizumab y Palivizumab, un anticuerpo aldolasa catalítico y un anticuerpo de longitud completa, Fab, Fab', F(ab')₂, F_v, dsF_v, scF_v, VH, diacuerpo o minicuerpo, o versiones de estos.

14. Una composición que comprende un MAC de acuerdo la Reivindicación 1, en la que al menos aproximadamente el 50% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado con K188-CLκ.

15. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que al menos aproximadamente el 80% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado con K¹⁸⁸-CLκ.

16. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 14, en la que al menos aproximadamente el 80% del anticuerpo comprende un Resto Efecto unido covalentemente a K188-CLκ.

17. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que al menos aproximadamente el 70% de las moléculas de cadena pesada no están conjugadas con el Resto Efecto.

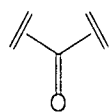
13

18. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5.

19. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5.

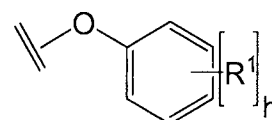
20. Un método para preparar un conjugado de anticuerpo multifuncional (MAC) que comprende:

- (i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_K) que comprende K¹⁸⁸ y H¹⁸⁹ de acuerdo con la numeración de Kabat;
- (ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ε-amino de la cadena lateral de K¹⁸⁸ (de acuerdo con la numeración de Kabat),
Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y
X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,
y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

el método que comprende la unión covalente del Resto Efector a un enlazador que termina

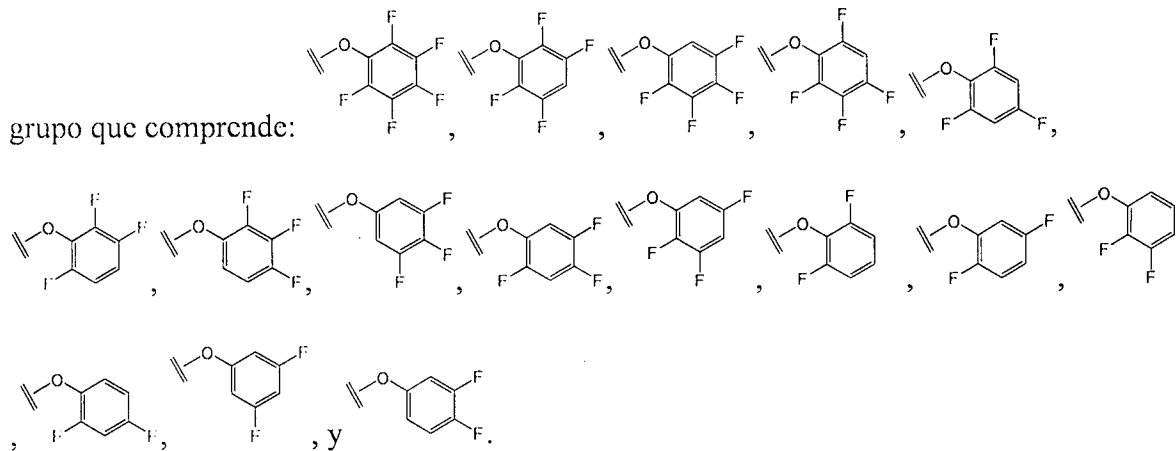


en un éster activado con un grupo saliente Z* de la fórmula:

donde R¹ es F, y h= 3, 4 o 5,

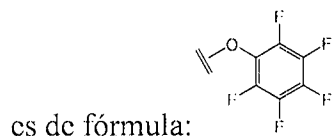
y hacer reaccionar el complejo Resto Efector-Enlazador-Z* con el anticuerpo.

21. El método de acuerdo con la Reivindicación 20, en donde Z^* es seleccionado del



22. El método de la Reivindicación 20, en donde $h = 4$ o 5 .

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 20, en el que Z^*



24. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 20, en el que la proporción de Resto Efector:anticuerpo está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 15:1.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 20, en el que la proporción está entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 6:1.

26. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 20, en el que la concentración de anticuerpo durante la reacción de conjugación estaba entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg.ml⁻¹.

27. El método de acuerdo con una cualquiera de la Reivindicación 20, en el que la reacción tiene lugar a un pH de entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8.

28. Una composición farmacéutica que comprende el MAC de acuerdo con la

15

Reivindicación 1, y que comprende además un vehículo aceptable.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 28, que comprende además uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 5-fluorouracilo, irinotecán, oxilaplatino, cetuximab, sunitinib y rituximab.

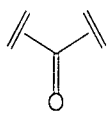
30. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que al menos aproximadamente el 60% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado con K^{188} -CL κ .

31. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que al menos aproximadamente el 70% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado con K^{188} -CL κ .

32. Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL κ) que comprende K^{188} de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ϵ -amino de la cadena lateral de K^{188} , Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde al menos el 50% del resto efector en la composición o muestra es conjugado con K^{188} -CL κ .

16

33. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 30, en la que al menos aproximadamente el 60% del anticuerpo comprende un Resto Efector unido covalentemente a K¹⁸⁸-CL_K.

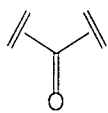
34. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 30, en la que al menos aproximadamente el 70% del anticuerpo comprende un Resto Efector unido covalentemente a K¹⁸⁸-CL_K.

35. Una composición que comprende un MAC de acuerdo con la Reivindicación 30, en la que al menos aproximadamente el 80% del anticuerpo comprende un Resto Efector unido covalentemente a K188-CL_K.

36. Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_K) que comprende K¹⁸⁸ de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ε-amino de la cadena lateral de K¹⁸⁸, Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

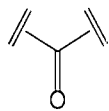
en donde al menos el 70% del resto efector en la composición o muestra es conjugado con K¹⁸⁸-CL_K.

37. Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

17

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_k) que comprende K^{188} de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ϵ -amino de la cadena lateral de K^{188} , Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

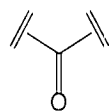
y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde al menos el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.5.

38. Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_k) que comprende K^{188} de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



fórmula , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ϵ -amino de la cadena lateral de K^{188} , Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde al menos el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 2.5.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- la nueva Reivindicación 1 reclama una composición que comprende un anticuerpo multifuncional MAC, e incluye la estructura del grupo Z, lo que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 1, 2 y 51. Adicionalmente se introduce la expresión “éster activado”, soportado en el Capítulo Descriptivo, en la página 37, líneas 15-24; página 38, líneas 3 a 5; página 186, líneas 13-18;
- las nuevas Reivindicaciones 2-13 y 14-19 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 2-23 y 32-49 respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 20-27 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 51-70;
- las nuevas Reivindicaciones 28-38 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 32, 34, 35, 57, 46 y 75-77.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0047937

Bogotá D.C., Mayo 07 de 2014 - 14:38:21

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	38033	08/04/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	41779	21/04/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	NO CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
			\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004943-00013-0000

Fecha: 2014-05-13 16:16:20

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 449 RESPUESOPOSICI

Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 7 de 2014 - 14:38:23